

Angst- en depressieklachten bij hypertensiepatiënten vergroten de kans op een coronair event

Josephine de Hartog-Keyzer, Saloua El Messaoudi, Robin Nijveldt, Victor Pop

Welke hypertensiepatiënten lopen meer risico op een cardiovasculair event? Naast de bekende risicofactoren als een verhoogd cholesterol, roken en hogere leeftijd, is er nog relatief weinig bekend over de invloed van angst- en depressieklachten op het ontwikkelen van een cardiovasculair event. Wij onderzochten een willekeurige selectie van patiënten boven de 60 jaar die door hun huisarts voor hypertensie behandeld werden. We vonden een significant verband tussen angst- en depressieklachten bij inclusie en het optreden van een coronair event tijdens een follow-up van 8 jaar. Er was geen verband met andere cardiovasculaire events (CVA, atriumfibrilleren, hartfalen) of algehele sterfte.

In Nederland zijn hart- en vaatziekten (HVZ) na kanker doodsoorzaak nummer 2.¹ De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement noemt in navolging van het Framingham-risicoprofiel de volgende risicofactoren: hypertensie, hypercholesterolemie, een hogere BMI, roken

en hogere leeftijd.²⁻⁴ Er is mogelijk nog een andere risicofactor voor het ontstaan van toekomstige cardiovasculaire events (CVE's): het psychisch welbevinden van hypertensiepatiënten. De huidige CVRM-programma's in de huisartsenpraktijk besteden daar tot nu toe beperkt aandacht

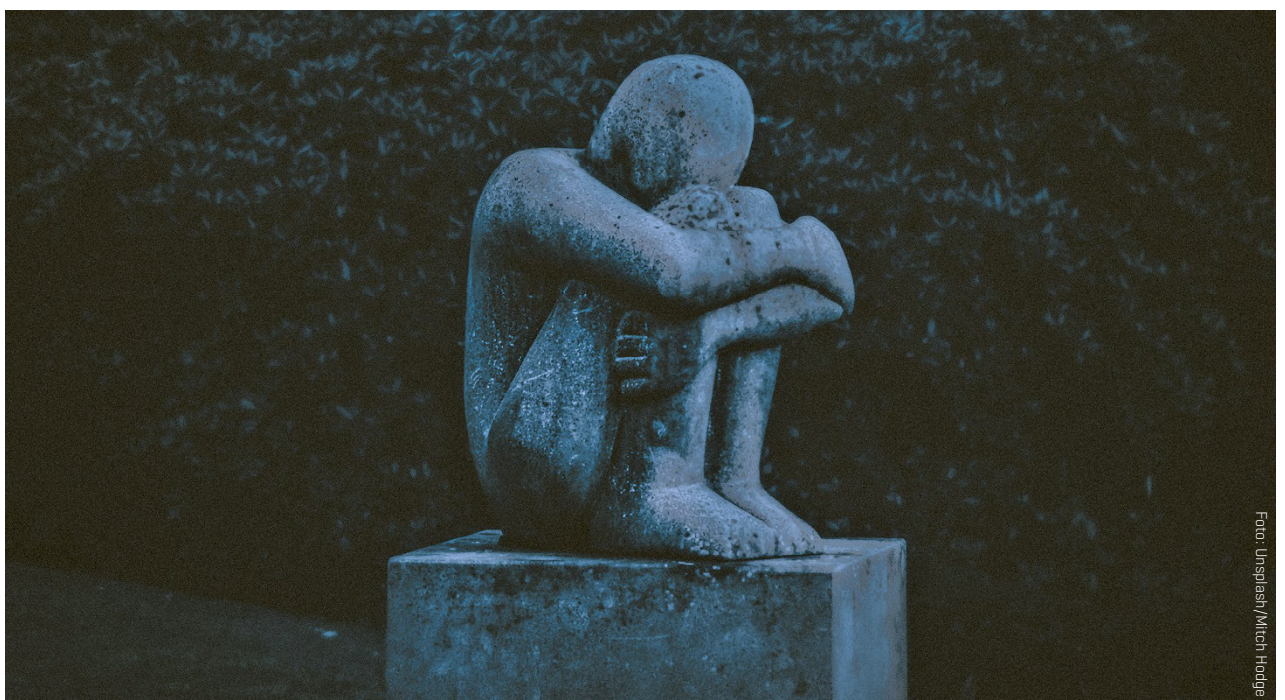


Foto: Unsplash/Mitch Hedige

Angst- en depressieklachten hangen samen met de ontwikkeling van een nieuw coronair event bij oudere patiënten met hypertensie.

WAT IS BEKEND?

- Eerder onderzoek, voornamelijk in tweedelijns populaties of bij patiënten met al een eerder cardiovasculair event [secundaire preventie], liet al een verband zien tussen angst- en depressieklachten en het optreden van hart- en vaatziekten.

WAT IS NIEUW?

- Angst- en depressieklachten hangen samen met de ontwikkeling van een nieuw coronair event bij oudere patiënten met hypertensie.
- Een combinatie van angst- en depressieklachten laat een nog groter verband zien met het ontwikkelen van een coronair event dan uit eerder onderzoek blijkt.

aan. Eerder onderzoek, dat voornamelijk in tweedelijns populaties of bij patiënten met al een eerder CVE (secundaire preventie) is gedaan, liet al een verband zien tussen angst- en depressieklachten en het optreden van HVZ.⁵⁻⁸ Angst en depressie bij cardiovasculaire patiënten zijn gerelateerd aan een hogere incidentie van HVZ en hogere zorgkosten.⁹ Sinds 2012 zijn deze factoren dan ook onderdeel van de cardiologierichtlijnen, zowel in de eerste als tweede lijn.^{2,10,11} Hoewel de richtlijnen een anamnese naar psychosociale factoren aanbevelen, is dit naar ons idee verre van structureel geïmplementeerd in de praktijk. Bovendien is de mogelijke relevantie ervan voor het CVRM-programma in de eerste lijn nog niet bekend. Het optreden van zowel hypertensie als psychische klachten kan een negatief synergetisch effect hebben op een toekomstige CVE.

Wij onderzochten een mogelijke samenhang tussen angst- en/of depressiesymptomen bij eerstelijns patiënten met hypertensie boven de 60 jaar en de ontwikkeling van nieuwe CVE's tijdens 8 jaar follow-up.

METHODE

De patiënten van ons onderzoek kwamen uit het Chellocohortonderzoek (Chronic Heart Failure Prevention Program), waarvan de in- en exclusiecriteria van deelnemers elders in detail zijn beschreven.^{12,13} Tussen juni 2010 en januari 2012 zijn voor dit onderzoek eerstelijns patiënten tussen de 60 en 85 jaar met de diagnose essentiële hypertensie geworven in 5 huisartsenpraktijken, die zijn aangesloten bij de eerstelijnszorgorganisatie PoZob in Zuidoost-Brabant. Exclusiecriteria waren een eerdere diagnose van hartfalen, een huidige behandeling door een cardioloog en een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen anders dan stemmings- of angststoornissen. Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg, Nederland (NL38933.008.12).

Voor het meten van psychische klachten vulden 589 deelnemers bij inclusie 2 gestandaardiseerde en gevalideerde vragen-

lijsten in. Angstsymptomen werden gemeten met de Generalized Anxiety Disorder-schaal (GAD-7, 7-items, spreiding 0-21) en depressiesymptomen met de Patient Health Questionnaire (PHQ-9, 9-items, spreiding 0-27). Een afkapwaarde van ≥ 8 op de GAD-7 wordt in de eerste lijn gebruikt voor het vaststellen van een ernstige (gegeneraliseerde) angststoornis bij personen boven de 18 jaar.¹⁴ De PHQ-9 is gevalideerd in de eerste lijn bij personen boven de 18 jaar en heeft afkapwaarden van ≥ 5 en ≥ 10 , die wijzen op respectievelijk een milde en ernstige depressie.¹⁵

Om de incidentie van nieuwe CVE's en sterfte te evalueren voerden we voor een follow-upperiode van 8 jaar een gegevensextractie van het digitale huisartsinformatiesysteem uit. Gebruikmakend van de International Classification of Primary Care (ICPC)-codes registreerden we na inclusie de volgende events en overlijden: coronaire events (acuut coronair syndroom, instabiele angina pectoris of acuut myocardinfarct), hartfalen, atriumfibrilleren, cerebrovasculaire aandoeningen (transient ischemic attack en cerebrovasculair accident) en sterfte, met respectievelijk de ICPC-codes K74, K75, K77, K78, K89, K90 en A96.

RESULTATEN

Ons onderzoek betreft 555 patiënten met longitudinale follow-upgegevens [tabel 1]. Deze groep verschilde niet wat betreft kenmerken van de in totaal 589 patiënten die we oorspronkelijk bij baseline includeerden.

Van de 555 patiënten kregen binnen 8 jaar follow-up 29 (5,2%) een (nieuw) coronair event, 42 (7,6%) een cerebrovasculair event, 57 (10,3%) atriumfibrilleren en 22 (4,0%) hartfalen. Er bleken 68 patiënten te zijn overleden (12,3%). Er waren geen significante verschillen in het optreden van CVE's of sterfte tussen mannen en vrouwen.

Verhoogde angst- en depressiescores bij baseline deden het risico op een coronair event tijdens 8 jaar follow-up onafhankelijk en significant toenemen, respectievelijk met 12% (hazardratio (HR) 1,12; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,04 tot 1,22; $p = 0,005$) en 18% (HR 1,18; 95%-BI 1,08 tot 1,28; $p < 0,0001$). Dit corrigeerden we voor het eerder doormaken van een coronair event, het gebruik van antihypertensiva bij baseline, leeftijd, geslacht, roken, cholesterol, systolische bloeddruk en BMI. Vergeleken met patiënten zonder verhoogde scores hadden patiënten die met zowel de GAD-7 (≥ 8) als de PHQ-9 (≥ 5) boven de afkapwaarden scoorden 5,5 keer meer kans op het ontwikkelen van een nieuw coronair event (oddsratio (OR) 5,5; 95%-BI 1,68 tot 17,81).

We vonden geen samenhang tussen angst- en depressieklachten bij baseline en de ontwikkeling van andere CVE's (CVA, atriumfibrilleren, hartfalen) en algemene sterfte [tabel 2].

BESCHOUWING

Dit onderzoek laat zien dat er een verband bestaat tussen angst- en depressieklachten bij baseline bij oudere hypertensiepatiënten en het optreden van een nieuw coronair event tijdens 8 jaar follow-up. Zo'n samenhang zien we niet met an-

dere CVE's of algemene sterfte. Een causaal verband kunnen we met de huidige onderzoekopzet niet aantonen. Een sterk punt van ons onderzoek is de relatief grote steekproef in de eerste lijn met zorgvuldig geregistreerde gegevens tot 8 jaar follow-up. Daardoor konden we mogelijke verbanden tussen angst- en depressiesymptomen en de ontwikkeling van nieuwe coronaire events evalueren. Een beperking van dit onderzoek is dat we alleen de scores voor angst- en depressiesymptomen bij baseline hebben beoordeeld en dat niet hebben herhaald gedurende 8 jaar follow-up. Een onderzoek van Denollet et al. toonde echter aan dat slechts 1 meting van angstscores bij baseline voortijdige dood door alle oorzaken en cardiovasculaire sterfte bij vrouwen van middelbare leeftijd kan voorspellen.¹⁶ Een andere beperking van dit onderzoek is het feit dat we alleen gegevens hebben over sterfte door alle oorzaken en geen gegevens over hartdood. Daarom kunnen we geen redenen geven voor uitval vanwege hartdood. Dat komt vooral door ethische beperkingen met betrekking tot de privacy van centraal geregistreerde sterfteoorzaken in Nederland.

In ons onderzoek had 22% van de patiënten een nieuwe CVE gedurende 8 jaar follow-up en specifiek ontwikkelde 5,2% van de patiënten een nieuwe coronair event. Deze resultaten komen overeen met een recent onderzoek naar de incidentie en prevalentie van CVE's bij patiënten in de eerste lijn in het Verenigd Koninkrijk.¹⁷ De prevalentie van 5% angst-, en 2% ernstige en 16% matige depressiesymptomen die we in dit cohort ouderen vonden, stemt overeen met die in andere onderzoeken.^{18,19}

Tabel 1

Populatiekenmerken

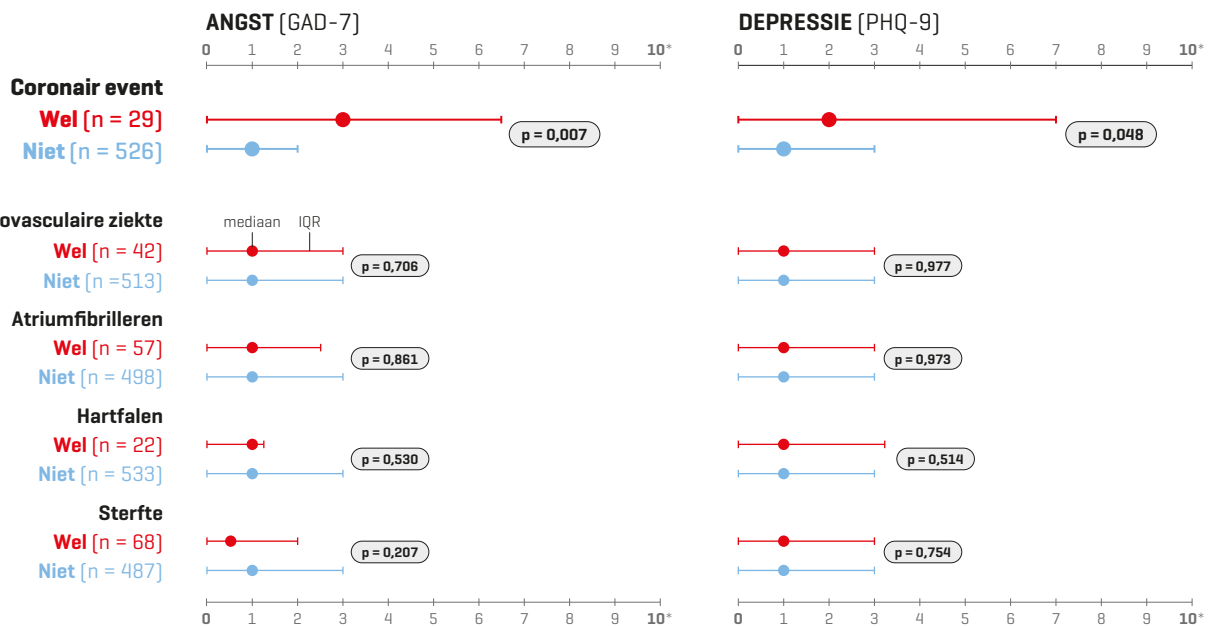
Baselinegegevens		
aantallen	totaal aan start	589
	drop-out (lost to f/u)	34
	totaal in analyse	555
demografische kenmerken	gemiddelde leeftijd	70 +/- 6 jaar
	vrouw	56%
	partner	75%
	opleidingsniveau: alleen lagere school	13%
	actieve roker	12%
	regelmatig alcoholgebruik	32%
comorbidity	diabetes	11%
	eerder myocardiinfarct	5%
	LDL-cholesterolgehalte on target*	23%
	systolische bloeddruk on target*	41%
eerdere episodes	eerdere angstepisode	4%
	eerdere depressie-episode	13%
baseline scores	verhoogde angstscore (GAD-7 ≥ aan 8)	4% 1
	verhoogde depressiescore (PHQ-9 ≥ aan 5)	16% 2

* Volgens de NHG-richtlijn²

- 1 Verhoogde **angstscore** bij baseline deed het risico op coronaire gebeurtenis tijdens de 8 jaar follow-up onafhankelijk en significant met **12%** toenemen (HR 1,12; 95%-BI [1,04 tot 1,22], p = 0,005).
- 2 Verhoogde **depressiescore** bij baseline deed het risico op coronaire gebeurtenis tijdens de 8 jaar follow-up onafhankelijk en significant met **18%** toenemen (HR 1,18; 95%-BI [1,08-1,28], p < 0,0001).

Tabel 2

Angst- en depressiescores in relatie tot de ontwikkeling van een nieuw CVE en algehele sterfte na 8 jaar follow-up



* De maximale score voor de GAD-7 vragenlijst is 21 en voor de PHQ-9 vragenlijst 27. Deze x-as is afgekapt bij score 10 om de spreiding in de data beter zichtbaar te maken.

In de literatuur zijn talloze mogelijke verklaringen te vinden van het verband tussen angst- en depressieklachten en HVZ, zoals onlangs samengevat in het *European Heart Journal*.²⁰ De auteurs van die review citeren consequent artikelen die verwijzen naar een verband tussen depressie en *coronaire* aandoeningen. Interessant is dat ons onderzoek de specifieke samenhang tussen angst/depressie en coronaire aandoeningen bevestigt: we vonden een significant verband met nieuwe coronaire events en verhoogde baseline angst- en depressiescores, maar niet met andere cardiovasculaire aandoeningen, zoals CVA. In dezelfde review vermelden de auteurs het vaak en consequent gevonden verband tussen angst en coronaire aandoeningen.²⁰

Hoewel in de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement meer aandacht is voor het bestaan van psychische klachten bij patiënten met 'somatische' risicofactoren voor het ontwikkelen van HVZ (hoge BMI, hoge bloeddruk, verhoogd cholesterol), wordt er in de dagelijkse praktijk binnen het CVRM-programma geen gestandaardiseerd instrument geïmplementeerd. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of een interventie bij patiënten met verhoogde angst- en depressiescores een verlaging geeft op de prevalentie van coronaire aandoeningen. Patiënten met een hoge score kan door de praktijkondersteuner-ggz of via het internet een (eenvoudige) interventie worden aangeboden. Er bestaat inmiddels een groot aantal web-based interventies, zoals mindfulnessstrainingen, waarvan de effectiviteit is aangetoond.²¹⁻²⁴

CONCLUSIE

Ons onderzoek laat zien dat oudere patiënten met hypertensie in de eerste lijn met hoge scores op angst- en depressieklachten meer kans hebben op het ontwikkelen van een coronair event. ■

LITERATUUR

1. CBS StatLine. Deaths; underlying cause of death (shortlist), sex, age. 2022. <https://opendata.cbs.nl/statline>. Geraadpleegd op 23 juni 2022.
2. NHG-werkgroep Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. richtlijnen. nhg.org. Utrecht: NHG, 2019. Geraadpleegd op 1 september 2022.
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:999-1008.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
5. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74.
6. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2016;118:511-9.
7. Gulliksson M, Burell G, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Psychosocial factors during the first year after a coronary heart disease event in cases and referents. Secondary prevention in Uppsala

- Primary Health Care project (SUPRIM). *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:36.
8. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: secondary prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-40.
9. Szpakowski N, Qiu F, Masih S, Kurdyak P, Wijeyesundera HC. Economic impact of subsequent depression in patients with a new diagnosis of stable angina: a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e006911.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
12. Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JW, Pouwer F, Keyzer JM, Romeijnders AC, et al. Beta-blockers and depression in elderly hypertension patients in primary care. *Fam Med* 2014;46:447-53.
13. Ringoir, Widdershoven JW, Pedersen SS, Keyzer JM, Pop VJ. Symptoms associated with an abnormal echocardiogram in elderly primary care hypertension patients. *Neth Heart J* 2014;22:234-9.
14. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007;146:317-25.
15. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient health questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737-44.
16. Denollet J, Maas K, Knottnerus A, Keyzer JJ, Pop VJ. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol* 2009;62:452-6.
17. Hinton W, McGovern A, Coyle R, Han TS, Sharma P, Correa A, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open* 2018;8:e020282.
18. Roy-Byrne PP, Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 13):20-6.
19. Beekman AT, Deeg DJ, Van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, Van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995;36:65-75.
20. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365-72.
21. Van Son J, Nyklicek I, Pop VJ, Blonk MC, Erdtsieck RJ, Pouwer F. Mindfulness-based cognitive therapy for people with diabetes and emotional problems: long-term follow-up findings from the DiaMind randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2014;77:81-4.
22. Van Son J, Nyklicek I, Pop VJ, Blonk MC, Erdtsieck RJ, Spooren PF, et al. The effects of a mindfulness-based intervention on emotional distress, quality of life, and HbA(1c) in outpatients with diabetes (DiaMind): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:823-30.

23. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, BERPpohl FMG, Furukawa TA, Cuijpers P, et al. Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:361-71.
24. Karyotaki E, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, Mira A, et al. Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data. *JAMA Psychiatry* 2017;74:351-9.

De Hartog-Keyzer JML, El Messaoudi S, Nijveldt R, Pop VJM. Angst- en depressieklachten bij hypertensiepatiënten vergroten de kans op een coronair event. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2188-9.

Radboudumc, afdeling Cardiologie, Nijmegen: J.M.L. de Hartog-Keyzer, promovendus, josephine.keyzer@radboudumc.nl; dr. S. El Messaoudi, cardioloog; dr. R. Nijveldt, hoogleraar Cardiovasculaire beeldvorming, Tilburg University, Departement Medische en klinische psychologie, Tilburg; dr. V.J.M. Pop, hoogleraar Eerstelijnszorg. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

ABSTRACT

Introduction Which hypertensive patients are more at risk for a cardiovascular event? In addition to the well-known risk factors such as elevated cholesterol, smoking, increasing age, relatively little is known about the influence of anxiety and depression on the development of a cardiovascular. The aim of this study was to determine the association between anxiety or depressive symptoms in elderly hypertensive primary care patients and the development of new CVEs and all-cause mortality.

Methods A prospective cohort study was conducted in five Dutch general practices between June 2010 and January 2012. Patients with primary care managed hypertension, aged 60–85 years, were included and completed the GAD-7 and PHQ-9, measuring anxiety and depressive symptoms respectively. The incidence of new CVEs [coronary event, cerebrovascular disease, atrial fibrillation and heart failure] and all-cause mortality at 8 years' follow-up was recorded by data extraction of the digital information systems.

Results Among the 555 included participants (mean age 70 ± 6.6 years; 56% female), 29 (5.2%) had a new coronary event, 42 (7.6%) a cerebrovascular disease, 57 (10.3%) atrial fibrillation, 22 (4%) heart failure and 68 (12.3%) died. Elevated anxiety and depression scores increased the risk of a coronary event independently and significantly by 12% [HR 1.12; 95% CI [1.04–1.22], $p = 0.005$] and 18% [HR 1.18; 95% CI [1.08–1.28], $p < 0.0001$], respectively, adjusted for relevant [Framingham] baseline covariates. No associations were found with regard to other CVEs and all-cause mortality.

Conclusion In a random sample of elderly primary care hypertension patients there was a significant association between psychological distress and the occurrence of new coronary events after 8 years' follow-up but not with other CVEs and all-cause mortality.